

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 179

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Gynécologie-Obstétrique

par

Céline Renaudeau
Née le *01/04/1984* à *La Rochelle*

Présentée et soutenue publiquement le *12 juin 2014*

Evaluation de la technique du ganglion axillaire sentinelle après chirurgie tumorale
préalable pour cancer du sein : protocole GATA.

Président du jury : Monsieur le Professeur Classe.

Directeur de thèse : Docteur Lefebvre Lacoeylle.

Remerciements

A tous ceux qui ont contribué à la rédaction de cette thèse et qui m'ont fait l'honneur de constituer mon jury :

A Monsieur le Professeur Classe, l'investigateur de cette étude, pour m'avoir confié ce beau sujet, et pour son aide précieuse tout au long de l'écriture.

Au Dr Lefebvre Lacoeyille, pour son soutien et sa disponibilité malgré la distance géographique.

A Monsieur le Professeur Lopes, pour sa bienveillance et son savoir transmis à ses internes tout au long de leur cursus.

A Monsieur le Professeur Descamps, pour l'intérêt porté aux travaux scientifiques des internes de gynécologie de l'ouest au cours des enseignements de DES.

A Monsieur le Professeur Campone, pour l'intérêt porté au sujet.

Au Dr Aireau et à l'équipe de gynécologie de Cholet, qui s'approprient à m'accueillir comme assistante dans leur service.

Au Dr Campion, pour sa patience à m'expliquer les statistiques.

Aux attachés de recherche clinique, Valérie et Wilfried pour leur efficacité et leur aide pour le recueil des données.

A Monsieur le Professeur Philippe, pour m'avoir accueilli et formé au sein de son service après un bref cursus de médecine générale et pour son action envers les femmes les plus démunies, au sein de la maternité de Nantes et dans le cadre de Gynécologie Sans Frontière.

A mes parents, mes frères, et ma famille, pour leur soutien sans faille au cours de ces longues années d'études.

A la « Dream Team » de mon internat, pour son esprit d'équipe et son sens festif en toute circonstance, qui ne lui a jamais fait défaut, (F&H !) : Aurore, Cergika, Ariane, Florence et Cécile ... et à celles devenues grandes qui montrent l'exemple : Christel, Johanne, Sophie W, Fabienne, Mélanie, Florence, Delphine, Emilie A...

A mes co-internes de gynécologie de Nantes et Angers, qui partagent la même passion pour leur spécialité et avec qui ce fut un plaisir de travailler et de partager des moments inoubliables en dehors de l'hôpital : Augustin, Laurent, Mathilde R, Clothilde, Emilie, Camille, Mathilde S, Cécile L, Vincent, Mathilde V, Aliette, Joséphine, Sofia, Bérénice, Tiphaine, Sarah, Emmanuelle, Antoine, Marie-Charlotte...

A mes co-internes des autres spécialités et au duo d'enfer de la chirurgie digestive : Sophie et Sébastien.

Aux chefs de clinique et assistants de mon internat, toujours présents pour reconforter les internes, qui m'ont permis de progresser dans la bonne humeur : Edouard V, Julie, Olivier, Edouard G, Mary, Guillaume, Hélène, Xavier, Maxime, Emilie F, Estelle, Marc-Henri, Emeric, Pierre, Valeria, Nicolas, Lucie, Anne-Sophie...

Aux praticiens hospitaliers, sages-femmes et infirmières du CHU de Nantes, des CH de Cholet, Le Mans, La Réunion, St Nazaire et du centre René Gauducheau, qui m'ont encouragé tout au long de mon parcours.

A mes anciens co-externes et amis pour ces chouettes années étudiantes sur les bancs (et autres endroits plus pittoresques !) de la faculté de médecine de Nantes : Paul & Astrid, Maxime & Héloïse, Pierre, Chloé, Antoine G, Charles-Antoine, Nicolas, Vincent, Clémence, Cathline, Solène, Franmi, Jen, Lucia, Antoine L, Anouck, Florian, Manu...

Aux rencontres de la Réunion, pour cette parenthèse exotique inoubliable : Marie, Diane, Arnaud, Marine, Caroline, Florian, Guillaume...

A mes amies de toujours, depuis le collège Fromentin et le lycée Dautet, « J'aime les filles de La Rochelle (...) j'aime les filles qui m'ont marrer » comme le dit si bien la chanson d'un certain J.D. : Claire-C, Claireu, Marie et Maud.

Sommaire

1. INTRODUCTION	5
2. MATERIELS ET METHODES	9
2.1. CRITERES D'INCLUSION	9
2.2. CRITERES D'EXCLUSION	10
2.3. REPERAGE PRE-OPERATOIRE DU GAS	10
2.4. DETECTION PER-OPERATOIRE DU GAS	11
2.5. ANALYSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES GANGLIONS	11
2.6. ANALYSE STATISTIQUE	12
3. RESULTATS	13
3.1. POPULATION	13
3.2. RESULTATS DE LA LYMPHOSCINTIGRAPHIE PRE-OPERATOIRE	15
3.3. TAUX DE DETECTION DU OU DES GAS	15
3.4. TAUX DE GAS FAUX NEGATIF	18
3.5. RESULTATS HISTOLOGIQUES	19
3.6. COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES	20
4. DISCUSSION	21
4.1. CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAUX DE NOTRE ETUDE	21
4.2. TAUX DE DETECTION ET CHIRURGIE ANTERIEURE DU SEIN	22
4.3. TAUX DE FAUX NEGATIFS ET CHIRURGIE ANTERIEURE DU SEIN	25
4.4. EVOLUTION DES INDICATIONS DE REALISATION DU GAS ET DES INDICATIONS DE CURAGE AXILLAIRE	28
5. CONCLUSION	30
6. BIBLIOGRAPHIE	31

Tableaux

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION GLOBALE	14
TABLEAU 2 : COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTES ENTRE LE GROUPE ECHEC DE DETECTION ET LE GROUPE SUCCES DE LA DETECTION DU GAS EN ANALYSE UNIVARIEE.	17
TABLEAU 3 : ANALYSE MULTIVARIEE EN REGRESSION LOGISTIQUE DES FACTEURS PREDICTIFS D'ECHEC DE DETECTION	18
TABLEAU 4 : TABLEAU DE CONTINGENCE DU GROUPE « SUCCES DE DETECTION ».	19
TABLEAU 5 : REVUE DES ETUDES AYANT EVALUE LA PROCEDURE DU GAS APRES CHIRURGIE PREALABLE.	27

1. Introduction

L'envahissement ganglionnaire axillaire reste un des principaux facteurs pronostiques anatomo-cliniques indépendant du cancer du sein permettant d'évaluer le risque métastatique et de déterminer l'indication des traitements systémiques adjuvants (1), même si son intérêt est maintenant discuté pour les tumeurs malignes du sein à un stade précoce depuis l'émergence des biomarqueurs et la classification en sous-types moléculaires (2).

La procédure du ganglion axillaire sentinelle (GAS), qui permet le repérage des premiers relais ganglionnaires au niveau du creux axillaire et leur exérèse par une incision de petite taille pour leur analyse histologique, est une technique largement reconnue et utilisée pour la stadification des patientes présentant un cancer du sein à un stade précoce sans atteinte axillaire clinique (3). La théorie du GAS repose sur l'hypothèse selon laquelle le drainage lymphatique de la tumeur ou du sein se dirige initialement vers un à deux premiers relais ganglionnaires, puis progressivement vers les autres ganglions régionaux. Selon cette hypothèse le statut anatomopathologique du GAS reflète le statut des autres ganglions régionaux (4). Adaptée au cancer du sein, cette théorie suppose que si les GAS sont indemnes, les autres ganglions régionaux le sont aussi rendant inutile un curage axillaire de complément (5). Le curage axillaire est alors réservé aux patientes dont le GAS est, soit non détecté, soit métastatique. C'est *Morton et al.* qui ont démontré pour la première fois la validité de cette méthode en 1992 dans la stadification des mélanomes en rapportant un taux de faux négatif inférieurs à 1 % après plus de 500 procédures (6). La recherche du GAS a ensuite été développée dans le cancer du sein, avec l'objectif de sélectionner,

par une intervention moins délabrante que le curage classique, les patientes susceptibles d'avoir un envahissement ganglionnaire axillaire (7)(8).

La population cible de la technique du GAS est représentée, selon les dernières recommandations, par les patientes présentant une tumeur mammaire infiltrante non inflammatoire en place, de moins de 5 cm, sans envahissement ganglionnaire clinique et échographique, opérable d'emblée, sans traitement néo-adjuvant ni antécédents de chirurgie du sein et avec un diagnostic histologique pré-opératoire (9). La procédure du GAS est actuellement contre-indiquée en France chez les patientes ayant eu une chirurgie du sein préalable à type de tumorectomie ou zonectomie diagnostique contrairement aux recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* aux Etats-Unis (10). Cette contre-indication est notamment due à l'exclusion de ces patientes des plus grandes séries publiées (11)(12). En pratique, le succès de la technique du GAS dans ce contexte est remis en question par le risque d'altération du drainage lymphatique causée par la chirurgie première (13). Les premières études publiées sur l'évaluation de la faisabilité de la détection du GAS après chirurgie préalable du sein à visée diagnostique concluent à un manque de pertinence de cette procédure avec un taux de détection trop faible ou un taux de faux négatif jugé trop important mais elles concernent de faibles effectifs et sont très hétérogènes quant à la technique de détection du GAS qui est un des principaux facteur influençant le taux de détection (14)(15)(16). Après amélioration de la technique de détection du GAS par le repérage combiné isotopique et colorimétrique qui constitue la méthode de référence (17), quelques études américaines et européennes ont démontré la possibilité de réaliser cette procédure après chirurgie première du sein devant un taux de détection équivalent à celui de la population ayant bénéficié de biopsies radio-guidées mais avec des taux de faux négatif

discordants (18)(19)(20). Certaines de ces études ne comportaient pas de curage axillaire systématique associé à la détection du GAS rendant impossible l'évaluation du taux de faux négatif (21)(22).

Avec la diffusion et la fiabilité des techniques de diagnostic percutané pré-opératoire guidées par l'imagerie (stéréotaxie, échographie, IRM) en cas de suspicion radiologique de lésion suspecte du sein, les chirurgies diagnostiques sont devenues rares (23). Cependant, certaines lésions occultes du sein, qui représentent environ 30 % des découvertes de cancer du sein, restent non accessibles à une biopsie pré-opératoire ou à un examen histologique extemporané (24). Par ailleurs, chez 15 % à 20 % des patientes ayant un diagnostic pré-opératoire de carcinome in situ, l'analyse de la pièce opératoire retrouve du carcinome infiltrant (25). Devant le développement du dépistage de masse organisé du cancer du sein, cette population va être amenée à s'accroître et la question de l'évaluation ganglionnaire secondaire, après exérèse chirurgicale sans diagnostic premier d'une lésion qui se révèle être un carcinome infiltrant, va donc se poser généralement pour des tumeurs dont le contingent invasif sera de petite taille avec un faible risque d'envahissement ganglionnaire. Il paraît donc peu satisfaisant de proposer un curage axillaire systématique, qui ne présente aucun bénéfice thérapeutique, à cette population de patientes ayant des ganglions indemnes dans plus de 80% des cas (26). La discordance des résultats concernant le taux de faux négatif dans la littérature scientifique justifie la nécessité d'évaluer la faisabilité et les résultats de la procédure du GAS dans ce contexte.

Le but de notre étude était d'évaluer, de manière prospective et multicentrique, la faisabilité et les performances de la technique du GAS en termes de taux de détection et de taux de faux négatif dans une population ayant eu une chirurgie tumorale préalable (tumorectomie ou zonectomie). Ce travail avait également pour objectifs d'évaluer le nombre de GAS prélevés par patiente, en comparaison à la moyenne de 2 GAS en situation de tumeur en place, et d'évaluer par la lymphoscintigraphie les éventuelles modifications anatomiques du mode de drainage lymphatique induites par une exérèse préalable du cancer du sein.

2. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude pilote française de faisabilité, prospective, multicentrique, ouverte, non randomisée, menée sur 72 mois de avril 2006 à mars 2012 avec une durée maximale de participation de 1 mois pour chaque patiente. L'accord du Comité Consultatif de la Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale des Pays de la Loire a été obtenu le 10 janvier 2006. Treize centres ont participé à l'inclusion des patientes : Nantes, Toulouse, Marseille, Lille, Bordeaux, Brest, Poitiers, l'hôpital européen Georges Pompidou à Paris, Nancy, Lyon, Reims, Angers et La Roche-Sur-Yon. Chaque chirurgien devait avoir, au préalable, validé sa courbe d'apprentissage de détection du GAS par la méthode combinée pour pouvoir participer à l'étude.

2.1. Critères d'inclusion

Les patientes incluses étaient des femmes de plus de 18 ans, en bon état général (indice de Karnofsky ou ECOG \leq 2), ayant eu une tumorectomie mammaire ou une zonectomie sans diagnostic pré-opératoire ou per-opératoire de carcinome infiltrant et avec un examen histologique définitif en faveur de ce diagnostic. Elles ne devaient pas présenter de signes cliniques d'envahissement ganglionnaire et n'avaient pas eu de traitement néo-adjuvant. L'indication de chirurgie conservatrice devait être maintenue avec reprise des berges si nécessaire. Le consentement éclairé après information de la patiente sur le déroulement du protocole était recueilli après signature. En cas de cancer bilatéral synchrone, 2 enregistrements étaient possibles. Les patientes étaient réopérées pour une exploration axillaire selon la technique du

GAS suivi d'un curage axillaire systématique, et éventuellement d'un geste de complément d'exérèse tumorale conservateur au niveau du sein.

2.2. Critères d'exclusion

Les patientes présentant un cancer du sein non invasif, un cancer inflammatoire, un envahissement ganglionnaire au minimum axillaire homolatéral, un antécédent de cancer du sein homolatéral, enceintes ou allaitantes, allergiques au bleu patenté, démentes ou ayant un état mental altéré et présentant une indication de chirurgie radicale d'emblée étaient exclues du protocole.

2.3. Repérage pré-opératoire du GAS

Le repérage du ou des GAS chez chaque patiente était recommandé par repérage combiné isotopique et colorimétrique. L'injection intra-dermique d'un colloïde marqué au Technétium 99 (99m Tc) en péri-aréolaire était effectuée la veille à la dose de 60 MBq ou le jour de l'intervention à la dose de 30 MBq dans le respect de l'AMM. Une lymphoscintigraphie était réalisée au minimum 1 heure après l'injection. La réalisation de clichés tardifs n'était pas obligatoire et était laissée à l'appréciation de l'investigateur. L'injection intra-dermique du colorant lymphotrope, le bleu patenté, était faite au bloc opératoire, après induction anesthésique, à la dose de 2 ml non diluée, en péri-aréolaire.

2.4. Détection per-opératoire du GAS

La détection per-opératoire du ou des GAS était effectuée à l'aide d'une sonde manuelle de radiodétection des rayons gamma, ayant un marquage CE, s'exprimant en coups par seconde et du repérage colorimétrique. Etaient considérés comme GAS, le ou les ganglions décrits comme chauds si le comptage de l'activité était le double du bruit de fond et/ou colorés avec des nuances de bleu faible à intense. Le prélèvement du ou des GAS était immédiatement et systématiquement suivi d'un curage axillaire complémentaire des étages I et II de Berg. L'impossibilité d'identifier au moins un ganglion bleu ou chaud était considérée comme un échec de détection du GAS.

2.5. Analyse anatomo-pathologique des ganglions

L'analyse histologique du ou des GAS et du curage axillaire à l'état frais était réalisée de manière distincte. Il n'était pas effectué d'analyse extemporanée. Le ou les GAS étaient débités en tranches, de 1 à 2 millimètres d'épaisseur, réalisées perpendiculairement à leur grand axe. Elles étaient incluses en totalité en paraffine puis examinées avec une coloration Hémalum-Eosine-Safran (HES) réalisées sur 3 plans de coupe séparés de 150 micromètres. L'étude standard avec la coloration HES était complétée d'une analyse en immuno-histo-chimie (IHC) avec l'anticorps anticytokératine KL1 en cas de ganglion non envahi sur les 3 lames d'HES. Les GAS étaient classés en négatif, avec cellules tumorales isolées (envahissement tumoral inférieur à 0,2 mm), avec micrométastases (envahissement tumoral entre 0,2 et 2 mm) et avec macrométastases (envahissement tumoral supérieur à 2 mm). Les

ganglions du curage étaient inclus en totalité en paraffine et traités selon le protocole habituel (HES standard).

2.6. Analyse statistique

Le critère de jugement de l'analyse statistique était l'échec de détection.

Dans la phase initiale univariée de l'analyse, les deux groupes (détection versus non détection) ont été comparés pour l'ensemble des variables d'intérêt, par le test du Chi² ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et par le test de Student ou le test de Wilcoxon pour les variables continues.

Lorsque des facteurs prédictifs d'échec de détection ont été identifiés à cette étape ($p < 0.15$), ils ont été introduits dans un modèle multivarié à la seconde étape. Le modèle retenu était de celui de la régression logistique, permettant de calculer les odds-ratios ajustés des variables pronostiques et indépendantes pour la prédiction de l'échec de détection.

Le logiciel utilisé était SAS 9.3 et Stata 10.1. Tous les tests étaient en formulation bilatérale et une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Le protocole s'arrêtant à l'analyse anatomopathologique, il n'y avait pas de suivi et donc pas de prise en compte des perdus de vue.

En cas de non respect du protocole, la patiente restait dans l'étude pour analyse en intention de traiter.

3. Résultats

3.1. Population

Entre avril 2006 et mars 2012, 142 patientes ont été incluses dans cette étude par 30 chirurgiens. Seules les données de 138 patientes ont pu être analysées en raison de 2 retraits de consentement et 2 dossiers non analysables par manque de données.

Les caractéristiques de notre population, qui sont résumées dans le tableau n°1, montrent qu'il s'agit de lésions précoces chez des patientes jeunes (57 ans en moyenne), cliniquement T0N0 ou T1N0 ayant nécessité un repérage pré-opératoire dans presque 80 % des cas. Le type histologique majoritaire est le carcinome canalaire infiltrant de grade I à II associé à du carcinome in situ avec un contingent infiltrant de 9,3 mm en moyenne.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population globale

Age moyen (ans)	57,4 (32-78)
Repérage pré-opératoire	108 (78,8 %)
Stade	T0N0 88 (63,8 %) T1N0 41 (29,7 %) T2N0 9 (6,5 %)
Localisation de la tumeur	QSE 63 (45,6 %) QSI 21 (15,2 %) QIE 14 (10,1 %) QII 8 (5,8 %) UQSup 8 (5,8 %) UQExt 8 (5,8 %) UQInf 5 (3,6 %) UQInt 5 (3,6 %) Autre 6 (4,3 %)
Type histologique	CCI 104 (73,3 %) CLI 21 (15,3 %) Tubuleux 6 (4,4 %) Colloïde 3 (2,1 %) Autre 4 (2,9 %)
Taille moyenne du contingent infiltrant (mm)	9,3 (1-35)
Contingent in situ associé	97 (70,2 %)
Grade Easton & Ellis	Grade I 53 (39,6 %) Grade II 66 (49,3 %) Grade III 15 (11,1 %)

3.2. Résultats de la lymphoscintigraphie pré-opératoire

La lymphoscintigraphie pré-opératoire a permis d'identifier un ou des GAS chez 64 patientes. La localisation des hot-spots est axillaire chez 63 patientes, soit dans 98,4 % des cas. Un drainage associé en mammaire interne est identifié dans 4 cas et en sus-claviculaire dans 2 cas. Un drainage exclusif dans la chaîne mammaire interne est retrouvé chez une patiente, chez qui il y a eu échec de détection per-opératoire du GAS. Cinq patientes n'ont pas eu de lymphoscintigraphie pré-opératoire et le repérage per-opératoire du ou des GAS, réalisé par méthode colorimétrique seule, s'est soldé par un échec dans 1 cas. Soixante neuf patientes ont une lymphoscintigraphie blanche, soit 50 % de notre population. La détection du ou des GAS à l'aide de la sonde de radiodétection des rayons gamma a fonctionné chez 40 de ces patientes, soit dans 58 % des cas. Huit patientes ont une atteinte ganglionnaire métastatique dans cette population avec lymphoscintigraphie blanche.

3.3. Taux de détection du ou des GAS

Dans notre série, la détection du ou des GAS a échoué chez 20 patientes, soit 14,5 % de notre population ce qui correspond à un taux de détection de 85,5 %. Nous avons effectué une comparaison des caractéristiques du groupe « succès de détection » avec celles du groupe « échec de détection » en analyse univariée (tableau n°2) afin d'identifier des facteurs de risque d'échec de détection. Les deux populations sont comparables pour l'âge, le nombre de lésion mammaire infra-clinique, la localisation de la tumeur, le type d'incision mammaire, la taille du contingent infiltrant, la taille de la tumorectomie, le délai entre chirurgie tumorale première et reprise axillaire. Par contre, on constate une différence significative sur

les modalités et les résultats du repérage pré-opératoire du ou des GAS entre les deux groupes. La méthode de détection combinée n'est réalisée que chez 123 patientes, soit 89 % de notre population avec 10 repérages par radio-isotope seul et 5 repérages colorimétriques en l'absence de lymphoscintigraphie pré-opératoire. Le repérage est assuré par une méthode combinée dans 91,5 % des cas dans le groupe « succès de détection » contre 75 % des cas dans le groupe « échec de détection » ($p=0,028$). Le taux de lymphoscintigraphie blanche pré-opératoire est significativement plus élevé (70 versus 46,6 %) et le nombre moyen de hot-spots significativement plus faible (0,45 versus 0,95) dans le groupe « échec de détection » que dans le groupe « succès de détection ». En analyse multivariée, les 3 variables indépendantes ayant une valeur pronostique pour prédire l'échec de détection sont l'absence de détection combinée, un délai inférieur à 36 jours entre les deux interventions et une scintigraphie blanche pré-opératoire. Le risque relatif d'échec est multiplié par 9 en cas de détection non combinée, par 4 en cas de délai de moins de 36 jours entre les deux interventions et par 4 en cas de scintigraphie blanche pré-opératoire (tableau n°3). L'injection intra-dermique du bleu et/ou du radio-isotope a été majoritairement réalisée en péri-aréolaire sauf pour 3 injections de radio-isotope et 5 injections de bleu réalisées en regard de la loge de tumorectomie ou zonectomie. Tous les cas d'injection non péri-aréolaire sont dans le groupe « succès de détection ».

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques des patientes entre le groupe échec de détection et le groupe succès de la détection du GAS en analyse univariée

	Echec de détection (n=20)	Succès de détection (n=118)	P<0,05
Age des patientes (ans)	54 ,4 +/- 12,3	57,9 +/-9, 8	0,24
Repérage radiologique pré-opératoire	18 (90%)	90 (77%)	0,24
Taille moyenne du contingent infiltrant (mm)	9,9 +/- 0,51	9,2 +/- 0,73	0,27
Localisation de la tumeur quadrants internes	3 (15%)	31 (26%)	0,45
Type d'incision			0,42
Péri-aréolaire	13 (65%)	82 (72,5%)	
Directe	6 (30%)	18 (16%)	
Sous-mammaire	0	6 (5,3%)	
Autre	1 (5%)	7 (6,2%)	
Taille de la pièce opératoire (mm)	55,2 +/-16,2	54,2 +/-23,5	0,69
Délai moyen entre tumorectomie et chirurgie axillaire (jours)	33,3 +/- 11	40 +/- 16,2	0,089
Méthode de détection combinée	15 (75%)	108 (91,5%)	0,028
Lymphoscintigraphie pré-opératoire blanche	14 (70%)	55 (46,6%)	0,038
Nombre moyen de hot-spots à la scintigraphie pré-opératoire	0,45	0,95	0,042

Tableau 3 : Analyse multivariée en régression logistique des facteurs prédictifs d'échec de détection

Groupe	OR	ES	p	IC 95 %
Détection non combinée vs combinée	9,34	7,88	0,008	1,79-48,83
Délai chirurgie 1-2 < 36j vs ≥ 36 j	4,28	2,68	0,020	1,25-14,61
Scintigraphie blanche vs positive	4,12	2,58	0,024	1,20-14,1

OR : odd ratio, ES : erreur standard, IC 95 % : intervalle de confiance à 95%, chirurgie 1 : tumorectomie, chirurgie 2 : GAS et curage axillaire

3.4. Taux de GAS faux négatif

La prévalence de l'envahissement ganglionnaire métastatique est de 11,6 % avec 122 patientes indemnes et 16 patientes ayant une atteinte ganglionnaire macro ou micrométastatique. Parmi ces 16 patientes, 15 patientes ont un GAS positif et 1 patiente a un GAS négatif alors qu'une macrométastase est identifiée sur les 5 ganglions prélevés dans le curage complémentaire. Chez cette patiente, une méthode de détection combinée a été utilisée et un seul GAS a été prélevé et analysé en histologie standard. Selon ces données le taux de faux négatif, défini comme étant la probabilité que les ganglions sentinelles prélevés soient négatifs alors que des ganglions axillaires sont métastatiques, est de 6,25 %. Dans notre série, la recherche du ou des GAS, en tant que test diagnostique, a une sensibilité de 93,75 %, une spécificité de 100 % et une valeur prédictive positive de 99 % (tableau n°4).

Tableau 4 : Tableau de contingence du groupe « succès de détection »

	<i>M +</i>	<i>M -</i>	<i>Total</i>
<i>GAS +</i>	15	0	15
<i>GAS -</i>	1	102	103
<i>Total</i>	16	102	118

GAS + : atteinte métastatique du ganglion axillaire sentinelle, *GAS -* : absence d'atteinte du ganglion axillaire sentinelle, *M +* : atteinte ganglionnaire axillaire métastatique (*GAS* et curage), *M -* : absence d'atteinte ganglionnaire axillaire métastatique (*GAS* et curage)

3.5. Résultats histologiques

Dans la population des 118 patientes du groupe « succès de détection », le nombre moyen de *GAS* prélevés par patiente est de 1,9 et le nombre moyen de ganglions individualisés dans le curage de complément est de 10. Chez 11 patientes, seul le ou les *GAS* sont envahis, soit 69 % des cas. Une atteinte métastatique d'au moins un ganglion prélevé dans le curage complémentaire est identifiée chez 5 patientes sur les 16 patientes ayant une atteinte ganglionnaire axillaire. Quinze patientes ont une atteinte métastatique d'un *GAS*. Pour 9 d'entre elles, l'atteinte est macrométastatique et pour 6 d'entre elles l'atteinte est micrométastatique. Ces micrométastases ont été diagnostiquées en histologie standard dans 3 cas et en immuno-histo-chimie dans 3 cas. Chez 1 patiente ayant un *GAS* micrométastatique, il est retrouvé une atteinte macrométastatique d'un ganglion du curage de complément. Chez les 5 autres patientes ayant un *GAS* micrométastatique, il n'y a pas d'atteinte du curage de complément. Il n'y a aucune patiente *GAS* négatif, ayant une atteinte micrométastatique du curage de complément. Il n'y a aucune atteinte métastatique du curage axillaire chez les patientes du groupe « échec de détection ». Sur toute notre population, le nombre moyen de ganglions envahis dans le curage complet, qui

comprend les GAS et les ganglions du curage de complément, est de 1,8. Deux cas d'effraction capsulaire sont décrits. Dans un cas, elle est retrouvée sur une macrométastase d'un GAS associée à 3 autres macrométastases ganglionnaires identifiées parmi les 14 ganglions prélevés dans le curage complémentaire dans un contexte de carcinome canalaire infiltrant de grade II de 16 mm. Dans l'autre cas, elle est retrouvée sur une macrométastase d'un GAS associé à un autre GAS métastatique et à 3 autres macrométastases identifiées parmi les 7 ganglions du curage dans un contexte de carcinome lobulaire infiltrant de grade II de 15 mm.

3.6. Complications post-opératoires

La surveillance post-opératoire a révélé 27 cas de lymphocèles précoces dans notre série soit 19,5 % de notre population, 1 abcès axillaire, 1 reprise chirurgicale pour marges non in sano et 1 hématome axillaire. Il n'a pas été relevé d'allergie méconnue au bleu patenté. La nécessité de ponctionner les lymphocèles n'a pas été précisée dans le recueil de données.

4. Discussion

4.1. Critères de jugement principaux de notre étude

La validation de la technique du GAS repose sur l'appréciation du taux de détection du GAS et du taux de faux négatif. Le taux de détection, défini comme étant le ratio du nombre de cas de GAS recherchés et détectés sur le nombre total de GAS recherchés, est de 85,5 % dans notre étude, pour un taux de détection minimal préconisé par l'*American Society of Breast Surgeons* de 85 % (10).

Le taux de faux négatif, est défini comme étant le ratio du nombre de patientes avec GAS détecté et non envahi et ganglions du curage envahis sur le nombre total de patientes avec envahissement ganglionnaire métastatique. Il ne peut être évalué que si un curage axillaire complémentaire est réalisé dans le même temps que le prélèvement du ou des GAS. C'est le critère qui permet de valider la sécurité de la procédure. En effet, les faux négatifs sont source de sous-évaluation de la maladie, et d'un potentiel sous traitement, avec des conséquences éventuelles sur la survie. Laisser en place un ganglion envahi expose au risque de récurrence axillaire (27). Dans notre étude multicentrique, le taux de faux négatif est de 6,25 %. Bien que supérieur au taux maximal de 5 % préconisé par l'*American Society of Breast Surgeons* (10), ce taux est faible et comparable à ceux décrits en cas de détection du GAS dans le même temps que la chirurgie mammaire. Dans ce cas, le taux de GAS faux négatif oscille en fonction des séries entre 5 et 10 %, tout en étant plus élevé dans les séries multicentriques que dans les séries unicentriques (28). L'étude randomisée multicentrique NSABP B-32 menée par *Krag et al.*, de non infériorité du GAS par rapport au curage axillaire, qui a permis de valider définitivement la technique du

GAS, sept ans après sa réalisation en routine, retrouve un taux de faux négatif de 9,8 % (29).

Les paramètres qui permettent de réduire le taux de faux négatif sont : l'expérience du chirurgien qui a validé sa phase d'apprentissage, l'analyse du GAS en coupes sériées avec analyse complémentaire en immuno-histo-chimie, l'utilisation d'une technique de détection combinée plutôt que d'un seul traceur lymphophile et le prélèvement d'au moins 2 ganglions sentinelles ou de tout ganglion induré paraissant suspect (30). Les facteurs qui ont pu augmenter le taux de faux négatif dans notre étude sont le caractère multicentrique avec un grand nombre de chirurgiens à l'origine d'une hétérogénéité des pratiques et d'une méthode de détection insuffisamment homogène. On note également un nombre moyen de GAS prélevé par patiente de 1,9, inférieur au prélèvement recommandé de 2 ganglions minimum.

4.2. Taux de détection et chirurgie antérieure du sein

L'impact d'une chirurgie préalable du sein sur le succès de la détection du GAS est controversé. Lors des premières descriptions de la technique du GAS, l'exérèse chirurgicale première de la tumeur est décrit comme un des principaux facteurs indépendants de risque d'échec de détection du GAS (14). Après 2000, quelques études prospectives suggèrent que la méthode de biopsie incluant la tumorectomie ou la zonectomie diagnostique, n'affecte pas le taux de détection du GAS (18)(19)(20)(21)(22). Notre taux de détection est supérieur au taux minimal de 85 % fixé par l'*American Society of Breast Surgeons* (10) mais inférieur à ceux retrouvés dans ces études qui vont de 92 à 99 % (tableau n°5).

La comparaison dans notre étude des caractéristiques du groupe « échec de

détection » avec le groupe « succès de détection du GAS » ne retrouve pas de différence significative en ce qui concerne l'âge des patientes et la localisation de la tumeur (tableau n°2). Elle ne peut statuer sur l'indice de masse corporelle (IMC) des patientes, faute de recueil de cette information. Ces résultats diffèrent de ceux décrits par certains auteurs identifiant comme facteurs de risque d'échec de détection du ou des GAS un âge élevé, un IMC élevé et une localisation tumorale dans les quadrants internes (30). Par contre, conformément aux résultats déjà décrits par *Haigh et al.* qui ne retrouvent pas de différence significative entre l'exérèse d'un volume mammaire de 10 et de 40 ml sur le taux de détection du ou des GAS, nous ne retrouvons pas d'impact de la taille de la tumorectomie (16).

Dans notre population, le taux de lymphoscintigraphie blanche est de 50 %. Il est significativement plus élevé dans le groupe « échec de détection » (70 %) que dans le groupe « succès de détection » (46,6 %) comme déjà décrit dans la littérature (31). Ce taux élevé de lymphoscintigraphie blanche peut s'expliquer par une interruption des voies lymphatiques drainant le sein ou la tumeur après chirurgie première (13). Par contre, il n'existe pas de différence de lieu de drainage après la chirurgie du sein, le radio-isotope se drainant essentiellement (98,5 %) vers le creux axillaire comme décrit dans les procédures de lymphoscintigraphie réalisées sans chirurgie préalable du sein (8). L'atteinte métastatique ganglionnaire ne peut pas être considérée comme un facteur d'altération du drainage lymphatique dans cette population puisque sa prévalence est identique à celle des patientes ayant une lymphoscintigraphie pré-opératoire retrouvant au moins un ganglion sentinelle. Chez les patientes ayant une lymphoscintigraphie pré-opératoire ne retrouvant pas de hot-spots, la sonde de détection a permis de repérer le ou les GAS en per-opératoire dans 58 % des cas, ce qui montre le manque de pertinence de la

lymphoscintigraphie pré-opératoire dont l'utilisation en routine n'est pas recommandée (32).

C'est la qualité de la méthode de détection per-opératoire du ou des GAS qui est primordiale pour obtenir un bon taux de détection. La technique combinée, associant l'injection intra-dermique du radio-colloïde marqué au Technétium 99 à l'injection intra-dermique d'un colorant bleu, est actuellement le gold standard (17). Or cette double détection n'a été réalisée que dans 89 % des cas dans notre série avec une réalisation significativement moins fréquente dans le groupe « échec de détection » (tableau n°2). La réalisation d'une méthode de détection non combinée, qui est un facteur statistiquement significatif d'échec de détection en analyse multivariée, peut expliquer pour partie notre faible taux de détection du GAS. L'arrivée de nouvelles molécules en cours d'évaluation pour la détection du GAS, comme les particules ferro-magnétiques, pourrait améliorer la qualité du repérage per-opératoire par le biais d'une homogénéisation des pratiques (33). En effet, certains centres n'utilisent plus de bleu patenté en raison du risque allergique et l'accès à l'injection d'un radio-colloïde marqué n'est pas aisé dans les centres qui ne possèdent pas de service de médecine nucléaire. Il paraît donc pertinent de s'intéresser à des techniques de repérage per-opératoires moins contraignantes.

Selon notre analyse multivariée des facteurs prédictifs d'échec de détection, un intervalle inférieur à 36 jours entre la première chirurgie et la reprise axillaire multiplie par 4 le risque d'échec de détection (tableau n°3). Le respect d'un délai suffisant, supérieur à 36 jours, est donc probablement nécessaire à la formation d'une nouvelle circulation lymphatique après chirurgie préalable du sein afin de favoriser le drainage des traceurs lymphophiles vers le creux axillaire. Ce résultat diffère de celui décrit par *Haigh et al.*, pour qui le délai entre les deux interventions n'a pas d'influence sur

la validité de la méthode (16). Les taux de détection du GAS observés après chirurgie esthétique du sein antérieure à la découverte d'un carcinome infiltrant confortent cette hypothèse. Dans l'étude prospective de *Rodriguez et al.*, le taux de détection est de 100 % avec une méthode de détection par radio-colloïde seul chez 70 patientes ayant eu 10 ans plus tôt une chirurgie plastique du sein, dont 70 % d'augmentation mammaire (34). Dans une étude rétrospective portant sur 83 patientes avec un antécédent de chirurgie plastique mammaire, également réalisée 10 ans plus tôt en moyenne, *Kiluk et al.* rapportent un taux de détection, avec une méthode de détection non homogène, de 96 % chez les patientes ayant un antécédent d'augmentation mammaire, supérieur à celui de 87 % chez celle ayant eu une réduction mammaire, l'atteinte du drainage lymphatique étant plus importante dans la deuxième situation (35).

4.3. Taux de faux négatif et chirurgie antérieure du sein

Si la majorité des études conclue à la faisabilité de la technique du GAS après une chirurgie mammaire préalable devant des taux de détection élevés (tableau n°5), le taux de faux négatif reste quant à lui, peu documenté. Plusieurs séries publiées récemment ne permettent pas d'obtenir la mesure directe du taux de faux négatif en l'absence de curage systématique réalisé (21)(22)(34)(35). Dans ces études, l'évaluation du taux de faux négatif se fait par l'examen clinique, l'imagerie et les marqueurs tumoraux à la recherche d'une récurrence axillaire avec le risque de perdus de vue lors du suivi à long terme, mais non par l'analyse histologique du curage axillaire systématique, ce qui ne permet pas d'évaluer la sécurité de la méthode.

Dans l'essai NSABP B-32, le taux de faux négatif est de 15,3 % après biopsie chirurgicale alors qu'il n'est que de 8,1 % en cas de biopsie percutanée (29). Seule l'étude de *Wong et al.*, la plus importante série publiée avec 763 patientes ayant eu une biopsie chirurgicale, a montré un taux de faux négatif (8,3 %) comparable chez les patientes ayant eu une tumorectomie préalable et chez les patientes ayant eu simultanément une chirurgie mammaire et une exploration ganglionnaire axillaire (18).

Pour analyser de façon fiable les performances du GAS après une chirurgie d'exérèse tumorale, il faut non seulement avoir un curage axillaire systématique pour déterminer le taux de faux négatif mais aussi avoir un effectif et une prévalence de l'atteinte ganglionnaire suffisants. Dans l'étude de *Heuts et al.* publiée en 2005, il n'y a aucun GAS faux négatif mais seulement 35 patientes ont un envahissement ganglionnaire sur les 85 patientes incluses (19). Dans l'étude récente de *Celebioglu et al.* publiée en 2007, il n'y a que 20 cas d'envahissement ganglionnaire sur une série de 75 cas, dont 2 faux négatifs soit un taux de faux négatif de 10 % (20). Notre étude multicentrique et prospective avec réalisation d'un curage axillaire systématique rapporte le taux le plus bas de faux négatif décrit dans littérature (tableau n°5). La faible prévalence de l'envahissement axillaire métastatique dans notre série (11,6 %) est critiquable mais il s'agit du corollaire au type de population concerné par la reprise chirurgicale axillaire après chirurgie tumorale première.

Tableau 5 : Revue des études ayant évalué la procédure du GAS après chirurgie préalable

Auteurs	Etude	N	M+	TD	TFN	Méthodologie
<i>Feldman et al., 1999</i>	Multicentrique 13 centres Prospective 1 chirurgien	43	23%	93%	40%	Détection colloïde seul Curage systématique
<i>Haigh et al., 1999</i>	Monocentrique Prospective 1 chirurgien	181	39,7%	83,4%	5%	Détection non homogène Curage systématique
<i>Wong et al., 2001</i>	Multicentrique Prospective 229 chirurgiens	763	33,9%	92,8%	8,3%	Détection non homogène Curage systématique
<i>Heuts et al., 2005</i>	Monocentrique Prospective 2 chirurgiens	88	39,7%	98,8%	0	Détection combinée Curage systématique
<i>Luini et al., 2005</i>	Monocentrique Prospective	543	29,6%	99%		Détection colloïde seul Pas de curage systématique
<i>Celebioglu et al., 2006</i>	Multicentrique Prospective	75	26,6%	96%	10%	Détection combinée Curage systématique
<i>Krag et al., 2007 NSABP B-32</i>	Multicentrique 80 centres Prospective 233 chirurgiens	177	28,5%	97%	15,3%	Détection combinée Curage systématique
<i>Ruano et al., 2008</i>	Monocentrique Prospective	138	22,7%	95%		Détection combinée Pas de curage systématique
<i>GATA, 2014</i>	Multicentrique 13 centres Prospective 30 chirurgiens	138	11,6%	85,5%	6,5%	Détection non homogène Curage systématique

N : nombre de patientes, **M+** : prévalence de l'atteinte ganglionnaire métastatique, **TD** : taux de détection, **TFN** : taux de faux négatif

4.4. Evolution des indications de réalisation du GAS et des indications de curage axillaire

Ce sont actuellement 20000 procédures de GAS par an qui sont réalisées sur 50000 nouveaux cas de cancer du sein en France selon la *Haute Autorité de Santé* (36). C'est une technique qui a fait ses preuves et qui présente un intérêt majeur en terme de réduction de morbidité post-opératoire par rapport au curage complet, d'autant que l'envahissement ganglionnaire est faible en cas de tumeur de stade précoce (37). Alors que la procédure du GAS était réalisée en routine en France depuis 2005 pour des tumeurs de moins de 2 cm, les résultats de l'étude NSABP B-32 ont permis l'extension des indications aux tumeurs entre 2 et 5 cm à partir de 2011 avec un taux de faux négatif acceptable (29). C'est dans ce contexte d'extension des indications de réalisation du GAS que s'inscrit notre étude de faisabilité de la procédure après chirurgie tumorale préalable.

Depuis quelques années, on observe une tendance à la réduction des indications de curage axillaire dans le cadre d'une désescalade thérapeutique dans la prise en charge du cancer du sein. Cette évolution fait suite à l'avènement de la classification des lésions infiltrantes en sous-type moléculaires limitant l'intérêt de connaître le nombre de ganglions axillaires métastatiques pour le choix des traitements adjuvants (2). Les dernières recommandations européennes basées sur des études prospectives récentes permettent de standardiser l'abstention de la réalisation du curage axillaire en cas de GAS micrométastatique selon les critères de l'ACOSOG Z0011 pour les patientes ayant une indication de traitement conservateur associé à une radiothérapie et à un traitement systémique adjuvant (hormonothérapie ou chimiothérapie) (38)(39). Selon ces recommandations, le nombre de curages évitables dans notre série serait de 108 (102 patientes indemnes et 6 patientes avec

GAS micrométastatique dans le groupe « succès de détection ») soit 78 % de notre population. L'abstention de curage dans cette situation permettrait de réduire considérablement la morbidité qui incombe au curage axillaire complet ce d'autant que dans 69 % des cas, seul le ou les GAS sont métastatiques. En effet, dans notre population où la prévalence de l'envahissement métastatique est faible (11,6 %), on retrouve environ 20 % de lymphoedème après curage systématique alors que les données de la littérature décrivent des taux variant de 5 à 7 % après procédure du GAS dans les 6 à 36 mois suivant la chirurgie axillaire (40). Alors que le risque de séquelles consécutives au curage axillaire est lié au nombre de ganglions prélevés, la technique du GAS permet une réduction de la morbidité post-opératoire, à court et à long terme, et une amélioration de la qualité de vie en diminuant les complications à type d'infection, lymphocèle, lymphoedème, douleur et troubles fonctionnels du membre supérieur (41). Elle permet également une meilleure stadification de l'aisselle par l'analyse plus précise d'un nombre de ganglions moins important sans augmenter le risque de récurrence axillaire ou métastatique (37). En effet, le curage axillaire ne permet de réduire le risque de récurrence axillaire que de 1 à 3 % et il n'a aucun impact sur la survie globale à long terme (28).

5. Conclusion

La chirurgie tumorale préalable n'affecte pas la validité de la technique du GAS malgré les modifications du drainage lymphatique qu'elle induit. Pour améliorer le taux de détection et diminuer le taux de faux négatif, il faut respecter un intervalle suffisant, supérieur à 36 jours entre les deux interventions, utiliser une méthode de détection combinée et prélever au moins deux ganglions sentinelles. La possibilité de réaliser la procédure du GAS dans cette situation présente un intérêt majeur pour la stadification axillaire dans une population ayant un faible risque d'envahissement ganglionnaire en permettant une réduction importante de la morbidité du membre supérieur induite par un curage axillaire complet.

6. Bibliographie

1. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995 Apr 6;332(14):901–6.
2. Agresti R, Martelli G, Sandri M, Tagliabue E, Carcangiu ML, Maugeri I, et al. Axillary lymph node dissection versus no dissection in patients with T1N0 breast cancer: A randomized clinical trial (INT09/98). *Cancer*. 2013 Dec 5;
3. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010 Apr;251(4):595–600.
4. Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Semin Nucl Med*. 1999 Jan;29(1):57–68.
5. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg*. 1997 Sep;226(3):271–276; discussion 276–278.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1992 Apr;127(4):392–9.
7. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993 Dec;2(6):335–339; discussion 340.
8. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):391–398; discussion 398–401.
9. Gligorov J, Namer M. 4e Recommandations pour la pratique clinique de Nice-St-Paul-de-Vence. *Oncologie*. 2011 Oct;13(10-11):605–7.
10. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7703–20.
11. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 Jun;15(6):2345–50.
12. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg*. 1999 Jun;65(6):493–498; discussion 498–499.

13. Estourgie SH, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Hoefnagel CA, Rutgers EJT, Kroon BBR. Excision biopsy of breast lesions changes the pattern of lymphatic drainage. *Br J Surg*. 2007 Sep;94(9):1088–91.
14. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998 Oct 1;339(14):941–6.
15. Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg*. 1999 Mar;188(3):248–54.
16. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2000 Feb;7(1):21–7.
17. Tafral L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg*. 2001 Jan;233(1):51–9.
18. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2002 Apr;9(3):272–7.
19. Heuts EM, van der Ent FWC, Kengen RAM, van der Pol HAG, Hulsewé KWE, Hoofwijk AGM. Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2006 Apr;32(3):278–81.
20. Celebioglu F, Frisell J, Danielsson R, Bergkvist L. Sentinel node biopsy in non-palpable breast cancer and in patients with a previous diagnostic excision. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2007 Apr;33(3):276–80.
21. Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifirò G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Jan;89(2):159–63.
22. Ruano R, Ramos M, Garcia-Talavera JR, Serrano E, De Arriba A, Gonzalez-Orus J, et al. Staging the axilla with selective sentinel node biopsy in patients with previous excision of non-palpable and palpable breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jul;35(7):1299–304.
23. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launders J, Schoelles K. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med*. 2010 Feb 16;152(4):238–46.
24. Paganelli G, Veronesi U. Innovation in early breast cancer surgery: radio-guided occult lesion localization and sentinel node biopsy. *Nucl Med Commun*. 2002 Jul;23(7):625–7.

25. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Feb 3;102(3):170–8.
26. Ranaboldo CJ, Mitchel A, Royle GT, Theaker GM, Taylor I. Axillary nodal status in women with screen-detected breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 1993 Apr;19(2):130–3.
27. Hunt KK, Ballman KV, McCall LM, Boughey JC, Mittendorf EA, Cox CE, et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial. *Ann Surg.* 2012 Sep;256(3):428–36.
28. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA J Am Med Assoc.* 2013 Oct 2;310(13):1385–94.
29. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007 Oct;8(10):881–8.
30. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE, ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Sep;99(2):203–8.
31. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA J Am Med Assoc.* 1996 Dec 11;276(22):1818–22.
32. Burak WE Jr, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, et al. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg.* 1999 Jun;177(6):445–9.
33. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al. The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast Edinb Scotl.* 2014 Jan 28;
34. Rodriguez Fernandez J, Martella S, Trifirò G, Caliskan M, Chifu C, Brenelli F, et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2009 Apr;16(4):989–92.
35. Kiluk JV, Kaur P, Meade T, Ramos D, Morelli D, King J, et al. Effects of prior augmentation and reduction mammoplasty to sentinel node lymphatic mapping in breast cancer. *Breast J.* 2010 Dec;16(6):598–602.

36. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine:HAS;2010.
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
37. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrída S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997 Jun 28;349(9069):1864–7.
38. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011 Feb 9;305(6):569–75.
39. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):297–305.
40. Land SR, Kopec JA, Julian TB, Brown AM, Anderson SJ, Krag DN, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3929–36.
41. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Feb;95(3):279–93.

Titre de Thèse : Evaluation de la technique du ganglion axillaire sentinelle après chirurgie tumorale préalable pour cancer du sein : protocole GATA.

RESUME

La procédure du GAS n'est pas indiquée après chirurgie tumorale préalable et le curage axillaire est actuellement la référence dans cette population ayant un faible risque d'atteinte ganglionnaire métastatique. Le but de notre étude était d'évaluer la validité de la technique du GAS dans ce contexte.

De 2006 à 2012, 138 patientes ayant eu une biopsie chirurgicale sans diagnostic préalable de carcinome infiltrant avec un examen histologique définitif en faveur de ce diagnostic, ont été incluses dans une étude prospective, multicentrique, ouverte. Chaque patiente a eu une évaluation axillaire par la technique du GAS systématiquement suivi d'un curage axillaire des étages I et II de Berg.

Le taux de détection était de 85,5 %. Le risque relatif d'échec de détection était multiplié par 4 en cas d'intervalle inférieur à 36 jours entre les deux interventions et par 9 en cas d'utilisation d'une méthode de détection non combinée. Le taux de faux négatif était de 6,5 %. Dans 69 % des cas, seul le GAS présentait une atteinte métastatique. La prévalence de l'atteinte axillaire était de 11,6 %. Le nombre moyen de GAS prélevé était de 1,9. Le taux de lymphocèle en post-opératoire était de 19,5 %.

La chirurgie tumorale préalable n'affecte pas la validité de la technique du GAS en respectant une bonne méthodologie pour le repérage pré-opératoire et l'exérèse.

MOTS-CLES

Carcinome mammaire infiltrant, ganglion axillaire sentinelle, chirurgie tumorale préalable, biopsie chirurgicale